## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sorafenib Teva 200 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg sorafenib (als tosylaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met aan de ene zijde “TV” en aan de andere zijde “S3” gegraveerd. Afmetingen: ongeveer 11 mm in diameter.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hepatocellulair carcinoom
Sorafenib Teva is geïndiceerd voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom (zie rubriek 5.1).

Niercelcarcinoom
Sorafenib Teva is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie eerdere therapie gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2 faalde of die ongeschikt geacht worden voor deze therapie.

Gedifferentieerd schildkliercarcinoom
Sorafenib Teva is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met progressief, lokaal gevorderd of gemetastaseerd, gedifferentieerd (papillair/folliculair/Hürthle-cel) voor radioactief jodium refractair schildkliercarcinoom.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Sorafenib Teva dient te worden begeleid door een arts die ervaren is met het gebruik van therapieën tegen kanker.

**Dosering**
De aanbevolen dosis Sorafenib Teva bij volwassenen is 400 mg sorafenib (twee tabletten van 200 mg) tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 800 mg).

De behandeling dient te worden voortgezet zolang er medisch voordeel wordt waargenomen of totdat zich onacceptabele toxiciteit voordoet.

***Aanpassingen in dosering***
Behandeling van vermoedelijke bijwerkingen kan vereisen, dat de behandeling met sorafenib tijdelijk wordt onderbroken of dat de dosis wordt verlaagd.

Wanneer dosisverlaging noodzakelijk is tijdens de behandeling van hepatocellulair carcinoom (HCC) en gevorderd niercelcarcinoom (RCC), dient de dosis Sorafenib Teva verlaagd te worden tot twee tabletten van 200 mg sorafenib eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Wanneer dosisverlaging noodzakelijk is tijdens de behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC, *differentiated thyroid cancer*), dient de dosis verlaagd te worden tot 600 mg sorafenib per dag, verdeeld over meerdere doses (twee tabletten van 200 mg en één tablet van 200 mg, met een interval van twaalf uur).

Indien verdere dosisverlaging noodzakelijk is, kan de dosis Sorafenib Teva worden verlaagd tot 400 mg sorafenib per dag, verdeeld over meerdere doses (twee keer een tablet van 200 mg, met een interval van twaalf uur), en vervolgens zo nodig tot één tablet van 200 mg, eenmaal daags. Na verbetering van niet-hematologische bijwerkingen kan de dosis Sorafenib Teva worden verhoogd.

*Pediatrische patiënten*
De veiligheid en werkzaamheid van sorafenib bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

*Oudere patiënten*
Bij ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast (patiënten boven de 65 jaar).

*Nierfunctiestoornis*
Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik bij nierdialysepatiënten (zie rubriek 5.2).

Het controleren van de vocht- en elektrolytenbalans bij patiënten met risico op nierfunctiestoornis wordt aanbevolen.

*Leverfunctiestoornis*
Bij patiënten met Child-Pugh A of B (lichte tot matig ernstige) leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik bij patiënten met Child-Pugh C (ernstige) leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

**Wijze van toediening**
Voor oraal gebruik.
Het wordt aanbevolen sorafenib zonder voedsel toe te dienen of met een maaltijd die weinig of een middelmatige hoeveelheid vet bevat. Wanneer de patiënt van plan is een vetrijke maaltijd te gebruiken, dienen de sorafenibtabletten ten minste 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd te worden ingenomen. De tabletten dienen te worden ingenomen met een glas water.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dermatologische toxiciteit
Hand-voethuidreactie (palmar-plantar erythrodysaesthesia) en huiduitslag zijn de meest algemeen voorkomende bijwerkingen van sorafenib. Huiduitslag en hand-voethuidreactie zijn gewoonlijk graad 1 of 2 volgens CTC (*Common Toxicity Criteria*) en treden in het algemeen op gedurende de eerste zes weken van de behandeling met sorafenib. Tot behandeling van dermatologische toxiciteit kan behoren plaatselijke behandeling ter verlichting van de symptomen, tijdelijk onderbreken van de therapie en/of het aanpassen van de sorafenib dosis, of bij ernstige of aanhoudende gevallen permanent stopzetten van de behandeling met sorafenib (zie rubriek 4.8).

Hypertensie
Een verhoogde incidentie van arteriële hypertensie werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met sorafenib. De hypertensie was gewoonlijk mild tot matig ernstig, trad op vroeg in de behandelperiode en was goed behandelbaar met standaardbehandeling met antihypertensiva. De bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd en, indien nodig, behandeld te worden volgens de gangbare medische praktijk. Bij ernstige of aanhoudende hypertensie, of bij hypertensieve crisis ondanks behandeling met antihypertensiva, dient overwogen te worden de behandeling met sorafenib permanent stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Aneurysma's en arteriële dissecties
Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met Sorafenib Teva wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

Hypoglykemie
Verlagingen van de bloedglucosespiegel, in enkele gevallen klinisch symptomatisch en met hospitalisatie vanwege het verlies van bewustzijn, zijn gemeld gedurende behandeling met sorafenib. In geval van symptomatische hypoglykemie moet de behandeling met sorafenib tijdelijk worden onderbroken. Bloedglucosespiegels van diabetespatiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd

om te bepalen of de dosis van de antidiabetica moet worden aangepast.

Bloedingen
Na toediening van sorafenib kan de kans op bloedingen verhoogd zijn. Indien wegens bloedingen medisch ingrijpen noodzakelijk is, verdient het aanbeveling om te overwegen de behandeling met sorafenib permanent stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Myocardischemie en/of -infarct
In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie (studie 1, zie rubriek 5.1) was de incidentie van door behandeling ontstane myocardischemie/-infarct hoger in de sorafenib-groep (4,9%) vergeleken met placebo (0,4%). In studie 3 (zie rubriek 5.1) was de incidentie van door behandeling ontstane myocardischemie/-infarct 2,7% bij sorafenib patiënten tegen 1,3% in de placebogroep. Patiënten met instabiele kransslagaderaandoeningen of die pas een myocardinfarct hadden gehad, werden van deze studies uitgesloten. Tijdelijk of permanent stopzetten van de behandeling met sorafenib dient te worden overwogen bij patiënten die myocardischemie en/of -infarct ontwikkelen (zie rubriek 4.8).

QT-interval verlenging
Er is aangetoond dat sorafenib het QT/QTc-interval verlengt (zie rubriek 5.1), wat kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën. Gebruik sorafenib voorzichtig bij patiënten die verlengd QTc hebben of kunnen ontwikkelen, zoals patiënten met een congenitaal lange-QT-tijdsyndroom, patiënten die behandeld worden met een hoge cumulatieve dosis anthracycline, patiënten die bepaalde antiaritmica gebruiken of geneesmiddelen die leiden tot QT-tijdverlenging, en patiënten met verstoring van de elektrolytenbalans zoals hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie. Wanneer sorafenib bij deze patiënten wordt gebruikt, dient tijdens de behandeling periodieke controle door middel van elektrocardiogrammen en elektrolytenbepaling (magnesium, kalium, calcium) te worden overwogen.

Gastro-intestinale perforatie
Gastro-intestinale perforatie is een soms voorkomende bijwerking die is gemeld bij minder dan 1% van de patiënten die sorafenib gebruiken. In enkele gevallen werd dit niet geassocieerd met manifeste intra-abdominale tumor. De behandeling met sorafenib dient te worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Tumorlysissyndroom (TLS)
Er zijn gevallen van TLS gemeld, waarvan een aantal fataal was, tijdens post marketing gebruik bij patiënten die met sorafenib werden behandeld. Risicofactoren voor TLS zijn onder andere een hoge tumorlast, reeds bestaande chronische nierinsufficiëntie, oligurie, dehydratie, hypotensie en zure urine. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord en onmiddellijk worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd, waarbij profylactische hydratie moet worden overwogen.

Leverfunctiestoornis
Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met Child-Pugh C (ernstige) leverfunctiestoornis. Omdat sorafenib voornamelijk via de lever wordt uitgescheiden, kan de blootstelling verhoogd zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Gelijktijdige behandeling met warfarine
Bij sommige patiënten die tijdens behandeling met sorafenib ook behandeld werden met warfarine, zijn zelden bloedingen of verhoging van de *International Normalised Ratio* (INR) gerapporteerd. Patiënten die gelijktijdig warfarine of fenprocoumon gebruiken, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op veranderingen in protrombinetijd, INR of episodes van klinische bloedingen (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Complicaties bij wondgenezing
Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar het effect van sorafenib op wondgenezing. Indien patiënten een grote operatie zullen ondergaan, wordt voorzichtigheidshalve aanbevolen de behandeling met sorafenib tijdelijk te onderbreken. Er is weinig klinische ervaring met het tijdstip van hervatten van de therapie na een grote operatie. De beslissing om de behandeling met sorafenib na een grote operatie te hervatten dient derhalve te zijn gebaseerd op klinische beoordeling van voldoende wondgenezing.

Oudere patiënten
Gevallen van nierfalen zijn gemeld. Controle van de nierfunctie dient overwogen te worden.

Interacties met andere geneesmiddelen
Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer sorafenib toegediend wordt met stoffen die voornamelijk gemetaboliseerd/geëlimineerd worden via de UGT1A1 route (bijv. irinotecan) of de UGT1A9 route (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdige toediening van sorafenib en docetaxel wordt voorzichtigheid aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van neomycine of van andere antibiotica die in grote mate het ecologische evenwicht van de gastro-intestinale microflora verstoren, kunnen leiden tot een vermindering van de biologische beschikbaarheid van sorafenib (zie rubriek 4.5). Het risico op verlaagde plasmaconcentraties van sorafenib moet worden overwogen voordat met een behandelkuur met antibiotica wordt gestart.

Er is een hogere mortaliteit gerapporteerd bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de long die werden behandeld met sorafenib in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie. In twee gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom was de HR voor de totale overleving in de subgroep van patiënten met plaveiselcelcarcinoom behandeld met sorafenib als toevoeging aan paclitaxel/carboplatine 1,81 (95% BI 1,19; 2,74) en als toevoeging aan gemcitabine/cisplatine 1,22 (95% BI 0,82; 1,80). Geen van de doodsoorzaken overheerste, maar er werd een hogere incidentie van respiratoire insufficiëntie, bloedingen en infectieuze bijwerkingen waargenomen bij patiënten die werden behandeld met sorafenib als toevoeging aan op platina gebaseerde chemotherapie.

Ziektespecifieke waarschuwingen

*Gedifferentieerd schildklierkanker (DTC)*
Artsen wordt aanbevolen om vóór het starten van de behandeling de prognose van de individuele patiënt zorgvuldig te beoordelen, rekening houdend met de maximale grootte van de laesies (zie rubriek 5.1), de ziektegerelateerde symptomen (zie rubriek 5.1) en de progressiesnelheid.

Behandeling van vermoedelijke bijwerkingen kan vereisen, dat de behandeling met sorafenib tijdelijk wordt onderbroken of dat de dosis tijdelijk wordt verlaagd. In studie 5 (zie rubriek 5.1) werd de dosis onderbroken bij 37% van de patiënten en bij 35% werd de dosis al verlaagd in cyclus 1 van de behandeling met sorafenib.

Dosisverlagingen waren slechts gedeeltelijk succesvol in het verlichten van bijwerkingen. Daarom wordt aanbevolen om regelmatig de voordelen en risico's tegen elkaar af te wegen, waarbij rekening moet worden gehouden met de antitumoractiviteit en de verdraagbaarheid.

*Hemorragie bij DTC*
Vanwege het potentiële risico op bloedingen dienen tracheale, bronchiale en oesofageale infiltratie met lokale therapie te worden behandeld voordat sorafenib wordt toegediend aan patiënten met DTC.

*Hypocalciëmie bij DTC*
Wanneer sorafenib wordt gebruikt bij patiënten met DTC, wordt aanbevolen om de bloedcalciumspiegel nauwlettend te controleren. In klinische studies kwam hypocalciëmie vaker en in ernstigere mate voor bij patiënten met DTC, vooral met hypoparathyreoïdie in de anamnese, vergeleken bij patiënten met niercelcarcinoom of hepatocellulair carcinoom. Hypocalciëmie graad 3 en 4 kwam voor bij respectievelijk 6,8% en 3,4% van de patiënten met DTC die werden behandeld met sorafenib (zie rubriek 4.8). Ernstige hypocalciëmie dient te worden gecorrigeerd om complicaties zoals QT-tijdverlenging of torsade de pointes te voorkomen (zie paragraaf QT-intervalverlenging).

*TSH-suppressie bij DTC*
In studie 5 (zie rubriek 5.1) werden verhogingen van de TSH-spiegels boven 0,5 mE/l waargenomen bij patiënten die werden behandeld met sorafenib. Wanneer sorafenib wordt gebruikt bij patiënten met DTC wordt aanbevolen om de TSH-spiegels nauwlettend te controleren.

*Niercelcarcinoom*
Patiënten met hoog risico, volgens de MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) indeling in prognostische groepen, werden niet in de klinische fase III-studie opgenomen bij niercelcarcinoom (zie studie 1 in rubriek 5.1) en risk-benefit bij deze patiënten is niet beoordeeld.

Informatie over hulpstoffen
Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Inductoren van metabolische enzymen
Toediening van rifampicine gedurende 5 dagen vóór de toediening van een enkelvoudige dosis sorafenib resulteerde in een gemiddelde vermindering van de AUC van sorafenib met 37%. Andere inductoren van CYP3A4-activiteit en/of glucuronidering (bijv. *Hypericum perforatum* ook bekend als sint-janskruid, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en dexamethason) kunnen eveneens het metabolisme van sorafenib verhogen en aldus de sorafenibconcentratie verlagen.

CYP3A4-remmers
Bij toediening van ketoconazol, een krachtige remmer van CYP3A4, eenmaal daags gedurende 7 dagen aan gezonde mannelijke vrijwilligers, veranderde de gemiddelde AUC van een enkelvoudige dosis van 50 mg sorafenib niet. Dit wijst erop dat een klinisch farmacokinetische interactie tussen sorafenib en CYP3A4-remmers onwaarschijnlijk is.

CYP2B6-, CYP2C8- en CYP2C9-substraten
*In vitro* remt sorafenib CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9 met een vergelijkbare potentie. Echter, in klinisch-farmacokinetische studies resulteerde gelijktijdige toediening van sorafenib 400 mg tweemaal daags met cyclofosfamide, een CYP2B6-substraat, of paclitaxel, een CYP2C8-substraat, niet in een klinisch relevante inhibitie. Deze gegevens suggereren dat sorafenib bij de aanbevolen dosis van 400 mg tweemaal daags mogelijk geen *in vivo*-remmer is van CYP2B6 of CYP2C8.
Bovendien resulteerde gelijktijdige behandeling met sorafenib en warfarine, een CYP2C9-substraat, niet in verandering van de gemiddelde PT-INR ten opzichte van placebo. Daarom is te verwachten dat het risico op klinisch relevante *in vivo* inhibitie van CYP2C9 door sorafenib laag is. Echter, patiënten die warfarine of fenprocoumon gebruiken, dienen hun INR regelmatig te laten controleren (zie rubriek 4.4).

CYP3A4-, CYP2D6- en CYP2C19-substraten
Gelijktijdige toediening van sorafenib met midazolam, dextromethorfan of omeprazol, die substraten zijn voor respectievelijk cytochroom CYP3A4, CYP2D6 en CYP2C19, veranderde de blootstelling aan deze stoffen niet. Dit duidt erop dat sorafenib noch een remmer noch een inductor is voor deze cytochroom P450-isoenzymen. Daarom zijn klinisch farmacokinetische interacties van sorafenib met substraten van deze enzymen onwaarschijnlijk.

UGT1A1- en UGT1A9-substraten
*In vitro* remt sorafenib glucuronidering via UGT1A1 en UGT1A9. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend (zie hieronder en rubriek 4.4).

*In vitro* studies met inductie van CYP-enzymen
De activiteit van CYP1A2 en CYP3A4 veranderde niet na behandeling van gekweekte humane hepatocyten met sorafenib. Dit duidt erop dat sorafenib waarschijnlijk geen inducerende werking heeft op CYP1A2 en CYP3A4.

P-gp-substraten
*In vitro* heeft sorafenib laten zien het transporteiwit p-glycoproteïne (P-gp) te remmen. Verhoging van plasmaconcentraties van P-gp substraten zoals digoxine kan niet worden uitgesloten bij gelijktijdige

behandeling met sorafenib.

Combinatie met andere antineoplastische geneesmiddelen
In klinische onderzoeken is sorafenib toegediend met verscheidene andere antineoplastische geneesmiddelen bij hun gebruikelijke dosering, zoals gemcitabine, cisplatine, oxaliplatine, paclitaxel, carboplatine, capecitabine, doxorubicine, irinotecan, docetaxel en cyclofosfamide. Sorafenib had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van gemcitabine, cisplatine, carboplatine, oxaliplatine of cyclofosfamide.

Paclitaxel/carboplatine
- toediening van paclitaxel (225 mg/m$^2$) en carboplatine (AUC=6) met sorafenib (≤400 mg tweemaal daags), toegediend met een onderbreking van 3 dagen in het toedieningsschema van sorafenib (twee dagen vóór en op de dag van de toediening van paclitaxel/carboplatine), resulteerde niet in een significant effect op de farmacokinetiek van paclitaxel
- gelijktijdige toediening van paclitaxel (225 mg/m$^2$, eenmaal per drie weken) en carboplatine (AUC=6) en sorafenib (400 mg tweemaal daags, zonder een onderbreking in het toedieningsschema van sorafenib) resulteerde in een toename van 47% van de blootstelling aan sorafenib, een toename van 29% van de blootstelling aan paclitaxel en een toename van 50% van de blootstelling aan 6-OH-paclitaxel. De farmacokinetiek van carboplatine werd niet beïnvloed

Deze gegevens wijzen erop dat er geen noodzaak is voor een dosisaanpassing als paclitaxel en carboplatine gelijktijdig worden toegediend met sorafenib met een onderbreking van 3 dagen in het toedieningsschema van sorafenib (twee dagen vóór en op de dag van de toediening van paclitaxel/carboplatine). De klinische relevantie van de verhoging van de blootstelling aan sorafenib en paclitaxel bij gelijktijdige toediening met sorafenib, zonder onderbreking in het toedieningsschema, is niet bekend.

Capecitabine
Gelijktijdige toediening van capecitabine (750-1050 mg/m$^2$ tweemaal daags, op dag 1 tot 14 van een 21 daags regime) en sorafenib (200 of 400 mg tweemaal daags, continue ononderbroken toediening) resulteerde niet in een significante verandering in de blootstelling aan sorafenib, maar wel in een toename van 15-50% in de blootstelling aan capecitabine en een toename van 0-52% in de blootstelling aan 5-FU. De klinische relevantie van deze kleine tot matige verhogingen in de blootstelling aan capecitabine en 5-FU, wanneer gelijktijdig toegediend met sorafenib, is niet bekend.

Doxorubicine/irinotecan
Gelijktijdige toediening met sorafenib resulteerde in een vergroting met 21% van de AUC van doxorubicine. Indien sorafenib werd toegediend met irinotecan, waarvan de actieve metaboliet SN-38 verder wordt gemetaboliseerd via de UGT1A1 route, was er een vergroting van de AUC van SN-38 van 67-120% en een vergroting van de AUC van irinotecan van 26-42%. De klinische relevantie van deze gegevens is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Docetaxel

Docetaxel (75 of 100 mg/m$^2$ om de 21 dagen toegediend) in combinatie met sorafenib (200 mg tweemaal daags of 400 mg tweemaal daags toegediend op dag 2 t/m 19 van een 21-daagse cyclus met een doseringsstop van 3 dagen rond de toediening van docetaxel) resulteerde in een toename van 36%-80% van de AUC van docetaxel en een toename van 16%-32% van de $C_{max}$ van docetaxel. Bij gelijktijdige toediening van sorafenib en docetaxel is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Combinatie met andere middelen
*Neomycine*
Gelijktijdige toediening van neomycine, een niet-systemisch antimicrobieel middel dat gebruikt wordt voor de uitroeiing van gastro-intestinale flora, interfereert met de enterohepatische kringloop van sorafenib (zie rubriek 5.2, Metabolisme en eliminatie), wat resulteert in een verlaagde blootstelling aan sorafenib. Bij gezonde vrijwilligers die behandeld werden met een 5-dagen regime met neomycine was de gemiddelde blootstelling aan sorafenib met 54% verlaagd. Effecten van andere antibiotica zijn niet onderzocht, maar het is waarschijnlijk dat dit afhangt van het vermogen van deze antibiotica om met micro-organismen met glucuronidase-activiteit te interfereren.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

***Zwangerschap***
Er zijn geen gegevens over het gebruik van sorafenib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder misvormingen (zie rubriek 5.3). Bij ratten is aangetoond dat sorafenib en zijn metabolieten de placenta passeren en verwacht wordt dat sorafenib schadelijke effecten bij de foetus veroorzaakt. Sorafenib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is, en nadat een zorgvuldige afweging is gemaakt van de noodzaak voor de moeder en het risico voor de foetus.
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

***Borstvoeding***
Het is niet bekend of sorafenib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieren worden sorafenib en/of zijn metabolieten in melk uitgescheiden. Aangezien sorafenib de groei en ontwikkeling van de zuigeling kan schaden (zie rubriek 5.3), moeten vrouwen geen borstvoeding geven tijdens behandeling met sorafenib.

***Vruchtbaarheid***
De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat sorafenib de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan schaden (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is geen bewijs dat sorafenib de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig beïnvloedt.

## 4.8 Bijwerkingen

De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren myocardinfarct/-ischemie, gastro-intestinale perforatie, door geneesmiddelen veroorzaakte hepatitis, bloedingen en hypertensie/hypertensieve crisis.

De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree, vermoeidheid, alopecia, infectie, hand-voethuidreactie (komt overeen met '*palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*' in MedDRA) en huiduitslag.

De bijwerkingen die zijn gerapporteerd in verscheidene klinische studies of tijdens postmarketinggebruik zijn opgesomd in Tabel 1, geordend op systeem/orgaanklasse (in MedDRA) en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
Binnen iedere frequentiecategorie zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1: Alle bijwerkingen waargenomen bij patiënten in verscheidene klinische studies of tijdens postmarketinggebruik**

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|---|---|---|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | infectie | haarfollikel-ontsteking | | | |
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen | lymfopenie | leukopenie, neutropenie, anemie, trombocyto-penie | | | |
| Immuun-systeem-aandoeningen | | | overgevoelig-heidsreacties (incl. huidreacties en urticaria), anafylactische reactie | angio-oedeem | |
| Endocriene aandoeningen | | hypothyreoïdie | hyper-thyreoïdie | | |
| Voedings- en stofwisselings-stoornissen | anorexie, hypo-fosfatiëmie | hypocalciëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypoglykemie | uitdroging | | tumorlysis-syndroom |

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|---|---|---|---|---|---|
| Psychische stoornissen | | depressie | | | |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | | perifeer sensorische neuropathie, dysgeusie | reversibele posterieure leuko-encefalopathie * | | encefalopathie° |
| Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen | | tinnitus | | | |
| Hart-aandoeningen | | congestief hartfalen*, myocard-ischemie en myocardinfarct * | | QT-verlenging | |
| Bloedvat-aandoeningen | bloedingen (incl. maag-darmstelsel-*, ademhalings-stelsel-* en hersen-bloedingen*), hypertensie | blozen | hypertensieve crisis* | | aneurysma's en arteriële dissecties |
| Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | rinorroe, dysfonie | interstitiële longziekte-achtige aandoeningen* (pneumonitis, radiatie-pneumonitis, ARDS, etc.) | | |

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|---|---|---|---|---|---|
| Maagdarm-stelsel-aandoeningen | diarree, misselijkheid, braken, obstipatie | stomatitis (inclusief droge mond en glossodynie), dyspepsie, dysfagie, gastro-oesofageale refluxziekte | pancreatitis, gastritis, gastro-intestinale perforaties* | | |
| Lever- en gal-aandoeningen | | | verhoogd bilirubine en geelzucht, cholecystitis, cholangitis | door genees-middelen veroorzaakte hepatitis* | |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | droge huid, huiduitslag, alopecia, hand-voethuid-reactie**, erytheem, pruritus | kerato-acanthoom/ plaveiselcel-carcinoom van de huid, exfoliatieve dermatitis, acne, schilferige huid, hyperkeratose | eczeem, erythema multiforme | radiation-recall-dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, leukocyto-clastische vasculitis, toxische epidermale necrolyse* | |
| Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen | artralgie | myalgie, spierspasmen | | rabdomyolyse | |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | | nierfalen, proteïnurie | | nefrotisch syndroom | |
| Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen | | erectiele disfunctie | gynaecomastie | | |

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|---|---|---|---|---|---|
| Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen | vermoeidheid, pijn (inclusief mond-, buik-, bot-, tumor- en hoofdpijn), koorts | asthenie, influenza-achtige ziekte, ontsteking van de slijmvliezen | | | |
| Onderzoeken | gewichts-afname, verhoogd amylase, verhoogd lipase | voorbijgaande verhoging van transaminasen | voorbijgaande verhoging van alkalische fosfatase in het bloed, abnormale INR, abnormale protrombine-waarden | | |

* de bijwerkingen kunnen levensbedreigend of fataal zijn. Deze bijwerkingen komen soms of minder vaak dan soms voor
** hand-voethuidreactie komt overeen met '*palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*' in MedDRA
° de gevallen zijn gemeld in de postmarketingsetting

Verdere informatie over bepaalde bijwerkingen

*Congestief hartfalen*
In bedrijfsgesponsorde klinische studies werd congestief hartfalen gerapporteerd als bijwerking bij 1,9% van de patiënten die met sorafenib werden behandeld (N=2276). In studie 11213 (RCC) werden bijwerkingen overeenkomend met congestief hartfalen gemeld bij 1,7% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib en bij 0,7% die placebo kregen. In studie 100554 (HCC) werden deze bijwerkingen gemeld bij 0,99% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib en bij 1,1% die placebo kregen.

*Aanvullende informatie over speciale patiëntengroepen*
In klinische studies traden bepaalde bijwerkingen, zoals hand-voethuidreactie, diarree, alopecia, gewichtsafname, hypertensie, hypocalciëmie, en keratoacanthoom/plaveiselcelcarcinoom van de huid, substantieel vaker op bij patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom dan bij patiënten in de onderzoeken naar niercelcarcinoom of hepatocellulair carcinoom.

Afwijkingen in laboratoriumtesten bij patiënten met HCC (studie 3) en RCC (studie 1)
Verhoogd lipase en amylase werden zeer vaak gemeld. CTCAE graad 3 of 4 verhogingen in lipase

traden op bij 11% en 9% van de patiënten in de sorafenib-groep in respectievelijk studie 1 (niercelcarcinoom, RCC) en studie 3 (hepatocellulair carcinoom, HCC) vergeleken met 7% en 9% van de patiënten in de placebogroep. CTCAE graad 3 of 4 verhoogd amylase werd gemeld in 1% en 2% van de patiënten in de sorafenib-groep in respectievelijk studie 1 en studie 3, vergeleken met 3% van de patiënten in elke placebogroep. Klinische pancreatitis trad op bij 2 van de 451 met sorafenib behandelde patiënten (CTCAE graad 4) in studie 1, en bij 1 van de 297 met sorafenib behandelde patiënten in studie 3 (CTCAE graad 2), en 1 van de 451 patiënten (CTCAE graad 2) in de placebogroep in studie 1.

Hypofosfatemie was een zeer vaak gerapporteerde laboratoriummelding, waargenomen in 45% en 35% van de met sorafenib behandelde patiënten vergeleken met 12% en 11% van de placebopatiënten in respectievelijk studie 1 en studie 3. CTCAE graad 3 hypofosfatemie (1 - 2 mg/dl) trad in studie 1 op bij 13% van de met sorafenib behandelde patiënten en 3% van de patiënten in de placebogroep, en in studie 3 bij 11% van de met sorafenib behandelde patiënten en 2% van de patiënten in de placebogroep. Er werden geen gevallen van CTCAE graad 4 hypofosfatemie (< 1 mg/dl) gemeld, noch in de sorafenib-groep, noch in de placebogroep van studie 1, en 1 geval in de placebogroep van studie 3. De etiologie van de met sorafenib geassocieerde hypofosfatemie is niet bekend.

CTCAE graad 3 of 4 afwijkingen bij laboratoriumtesten, waaronder lymfopenie en neutropenie, traden op bij ≥ 5% van de met sorafenib behandelde patiënten.

Hypocalciëmie is gemeld bij 12% en 26,5% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib, vergeleken met 7,5% en 14,8% van de patiënten in de placebogroep, in respectievelijk studie 1 en studie 3. De meeste meldingen betroffen een lage graad (CTCAE graad 1 en 2) hypocalciëmie. Hypocalciëmie met CTCAE graad 3 (6,0 - 7,0 mg/dl) kwam voor bij 1,1% en 1,8% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib en bij 0,2% en 1,1% van de patiënten in de placebogroep, en hypocalciëmie met CTCAE graad 4 (< 6,0 mg/dl) kwam voor bij 1,1% en 0,4% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib en bij 0,5% en 0% van de patiënten in de placebogroep, in respectievelijk studie 1 en studie 3. De etiologie van de met sorafenib geassocieerde hypocalciëmie is niet bekend.

In studies 1 en 3 werden verlaagde kaliumgehaltes waargenomen bij respectievelijk 5,4% en 9,5% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib, vergeleken met 0,7% en 5,9% van de patiënten in de placebogroep. De meeste meldingen betroffen een lage graad (CTCAE graad 1) hypokaliëmie. In deze onderzoeken trad CTCAE graad 3 hypokaliëmie op bij respectievelijk 1,1% en 0,4% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib en bij 0,2% en 0,7% van de patiënten in de placebogroep. Er waren geen meldingen van CTCAE graad 4 hypokaliëmie.

<u>Afwijkingen in laboratoriumtesten bij patiënten met DTC (studie 5)</u>
Hypocalciëmie is gemeld bij 35,7% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib, vergeleken met 11,0% van de patiënten in de placebogroep. De meeste meldingen betroffen een lage graad hypocalciëmie. Hypocalciëmie met CTCAE graad 3 kwam voor bij 6,8% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib en bij 1,9% van de patiënten in de placebogroep, en hypocalciëmie met

CTCAE graad 4 kwam voor bij 3,4% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib en bij 1,0% van de patiënten in de placebogroep.

Andere klinisch relevante afwijkingen in laboratoriumtesten die werden waargenomen in studie 5 worden weergegeven in Tabel 2.

**Tabel 2: Tijdens de behandeling opgetreden afwijkingen in laboratoriumtesten die zijn gemeld bij patiënten met DTC (studie 5) in de dubbelblinde periode**

| Laboratoriumparameter (in % van de onderzochte monsters) | Sorafenib N=207 | | | Placebo N=209 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Alle graden* | Graad 3* | Graad 4* | Alle graden* | Graad 3* | Graad 4* |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | | | | |
| Anemie | 30,9 | 0,5 | 0 | 23,4 | 0,5 | 0 |
| Trombocytopenie | 18,4 | 0 | 0 | 9,6 | 0 | 0 |
| Neutropenie | 19,8 | 0,5 | 0,5 | 12 | 0 | 0 |
| Lymfopenie | 42 | 9,7 | 0,5 | 25,8 | 5,3 | 0 |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | | | | |
| Hypokaliëmie | 17,9 | 1,9 | 0 | 2,4 | 0 | 0 |
| Hypofosfatemie** | 19,3 | 12,6 | 0 | 2,4 | 1,4 | 0 |
| Lever- en galaandoeningen | | | | | | |
| Verhoogd bilirubine | 8,7 | 0 | 0 | 4,8 | 0 | 0 |
| Verhoogd ALAT | 58,9 | 3,4 | 1,0 | 24,4 | 0 | 0 |
| Verhoogd ASAT | 53,6 | 1,0 | 1,0 | 14,8 | 0 | 0 |
| Onderzoeken | | | | | | |
| Verhoogd amylase | 12,6 | 2,4 | 1,4 | 6,2 | 0 | 1,0 |
| Verhoogd lipase | 11,1 | 2,4 | 0 | 2,9 | 0,5 | 0 |

* algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)), versie 3.0
** de etiologie van hypofosfatemie in verband met sorafenib is niet bekend

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering met sorafenib. De hoogste dosis sorafenib die klinisch is onderzocht is 800 mg tweemaal daags. De bijwerkingen bij deze dosis waren voornamelijk

diarree en dermatologische bijwerkingen. Bij het vermoeden van een overdosering dient sorafenib te worden onthouden en, waar nodig, ondersteunende zorg te worden verleend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX02

Sorafenib is een multikinaseremmer, met zowel antiproliferatieve als antiangiogene eigenschappen *in vitro* en *in vivo*.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Sorafenib is een multikinaseremmer die tumorcelproliferatie *in vitro* vermindert. Sorafenib remt tumorgroei in een breed spectrum van humane tumortransplantaten in athymische muizen, waarbij tevens de tumorangiogenese verminderd wordt. Sorafenib remt de activiteit van verschillende kinases die aanwezig zijn in de tumorcel (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT en FLT-3) en in de vasculatuur van de tumor (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 en PDGFR-β). RAF-kinases zijn serine/threonine-kinases, terwijl c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 en PDGFR-β receptortyrosinekinases zijn.

Klinische werkzaamheid
De klinische veiligheid en werkzaamheid van sorafenib zijn onderzocht bij patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC), bij patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (*renal cell carcinoma*, RCC) en bij patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC).

Hepatocellulair carcinoom
Studie 3 (studie 100554) was een internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III studie met 602 patiënten met hepatocellulair carcinoom. Demografie en basiskenmerken van de ziekte waren vergelijkbaar voor de sorafenib-groep en de placebogroep wat betreft ECOG-status (status 0: 54% vs. 54%; status 1: 38% vs. 39%; status 2: 8% vs. 7%), TNM stadium (stadium I: < 1% vs. < 1%; stadium II: 10,4% vs. 8,3%; stadium III: 37,8% vs. 43,6%; stadium IV: 50,8% vs. 46,9%), en BCLC stadium (stadium B: 18,1% vs. 16,8%; stadium C: 81,6% vs. 83,2%; stadium D: < 1% vs. 0%).

De studie werd beëindigd nadat een geplande interimanalyse van de OS (*overall survival*) de vooraf bepaalde werkzaamheidsgrens had overschreden. Deze OS-analyse liet een statistisch significant voordeel van sorafenib ten opzichte van placebo zien voor OS (HR: 0,69, p=0,00058, zie Tabel 3).

Er zijn beperkte gegevens uit deze studie over patiënten met Child-Pugh B gestoorde leverfunctie en slechts één patiënt met Child-Pugh C was geïncludeerd.

**Tabel 3: Werkzaamheidsgegevens uit studie 3 (studie 100554) bij hepatocellulair carcinoom**

| Werkzaamheidsparameter | Sorafenib (N=299) | Placebo (N=303) | P-waarde | HR (95% BI) |
|---|---|---|---|---|
| Overall Survival (OS) [mediaan, weken (95% BI)] | 46,3 (40,9; 57,9) | 34,4 (29,4; 39,4) | 0,00058* | 0,69 (0,55; 0,87) |
| Time to Progression (TTP) [mediaan, weken (95% BI)]** | 24,0 (18,0; 30,0) | 12,3 (11,7; 17,1) | 0,000007 | 0,58 (0,45; 0,74) |

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = Hazard ratio (sorafenib tegen placebo)
* statistisch significant, aangezien de p-waarde lager was dan de vooraf bepaalde O'Brien Fleming grenswaarde van 0,0077
** onafhankelijke radiologische beoordeling

Een tweede internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III studie (studie 4, 11849) evalueerde de klinische waarde van sorafenib bij 226 patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom. Deze studie, uitgevoerd in China, Korea en Taiwan, bevestigde de bevindingen uit studie 3 wat betreft het positieve benefit-risk profiel van sorafenib (HR (OS): 0,68; p=0,01414).

Voor de vooraf bepaalde stratificatiefactoren (ECOG-status, aan- of afwezigheid van macroscopische vasculaire invasie en/of extrahepatische tumorverspreiding) van beide studies (3 en 4), viel de HR consequent voordelig uit voor sorafenib vergeleken met placebo. Exploratieve subgroep analyse doet vermoeden dat bij patiënten met metastasen op afstand bij aanvang van de studie een minder uitgesproken effect van de behandeling wordt verkregen.

<u>Niercelcarcinoom</u>
De veiligheid en werkzaamheid van sorafenib bij de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom (niercelcarcinoom; RCC) zijn onderzocht in twee klinische studies:

Studie 1 (studie 11213) was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie met 903 patiënten. Alleen patiënten met clear cell niercelcarcinoom en met een laag tot gemiddeld risico volgens MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) werden geïncludeerd. Primaire eindpunten waren overleving (*overall survival*, OS) en progressievrije overleving (*Progression Free Survival*, PFS).
Ongeveer de helft van de patiënten had een ECOG performance status van 0 en de helft van de patiënten bevond zich in de lage MSKCC prognostische risicogroep.
De PFS werd beoordeeld door geblindeerde, onafhankelijk radiologische beoordeling met behulp van RECIST-criteria. De PFS analyse werd uitgevoerd op 342 gebeurtenissen bij 769 patiënten. De mediane PFS was 167 dagen voor patiënten die gerandomiseerd waren op sorafenib vergeleken met 84 dagen voor placebopatiënten (HR = 0,44; 95% BI: 0,35 - 0,55; p < 0,000001). Leeftijd, MSKCC prognostische groep, ECOG PS en eerdere therapie beïnvloedden de grootte van het

behandelingseffect niet.

Een interimanalyse (tweede interimanalyse) naar overleving werd uitgevoerd bij 367 doden op 903 patiënten. De nominale alfa-waarde voor deze analyse was 0,0094. De mediane overleving was 19,3 maanden voor patiënten gerandomiseerd op sorafenib vergeleken met 15,9 maanden voor placebo-patiënten (HR = 0,77; 95% BI: 0,63 - 0,95; p = 0,015). Ten tijde van deze analyse waren ongeveer 200 patiënten van placebo overgegaan op sorafenib.

Studie 2 was een fase II discontinueringsstudie bij patiënten met gemetastaseerde tumoren, waaronder RCC. Patiënten met een stabiel ziektebeeld bij behandeling met sorafenib werden gerandomiseerd op placebo of zetten de sorafenibbehandeling voort. *Progression Free Survival* bij patiënten met RCC was significant groter in de sorafenib-groep (163 dagen) dan in de placebogroep (41 dagen) (p = 0,0001, HR = 0,29).

Gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC)
Studie 5 (studie 14295) was een internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III studie met 417 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd DTC dat voor radioactief jodium refractair was. De progressievrije overleving (PFS), vastgesteld met een geblindeerde, onafhankelijke radiologische beoordeling op basis van de RECIST-criteria, was het primaire eindpunt van de studie. Secundaire eindpunten waren de totale overleving (OS), tumorrespons-percentage en duur van de respons. Na progressie konden patiënten open-label sorafenib krijgen.
Patiënten werden meegenomen in de studie als zij binnen 14 maanden na inclusie in de studie progressie vertoonden en DTC hadden dat voor radioactief jodium refractair was (RAI, *radioactive iodine*). DTC refractair tegen RAI was gedefinieerd als het hebben van een laesie zonder opname van jodium op een RAI-scan, of het ontvangen van cumulatief RAI ≥ 22,2 GBq, of het vertonen van progressie na een RAI-behandeling binnen 16 maanden na inclusie in de studie, of na twee RAI-behandelingen binnen 16 maanden na elkaar.

De demografische gegevens en patiëntkenmerken bij aanvang van de studie waren goed in evenwicht voor beide behandelgroepen. Metastasen waren bij 86% van de patiënten aanwezig in de longen, bij 51% in de lymfeklieren en bij 27% in de botten. De mediane cumulatieve hoeveelheid toegediende jodiumactiviteit vóór inclusie in de studie bedroeg ongeveer 14,8 GBq. De meerderheid van de patiënten had papillair carcinoom (56,8%), gevolgd door folliculair (25,4%) en weinig gedifferentieerd carcinoom (9,6%).

De mediane PFS-tijd bedroeg 10,8 maanden in de sorafenib-groep, vergeleken met 5,8 maanden in de placebogroep (HR = 0,587; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,454; 0,758; eenzijdige p-waarde: <0,0001).
Het effect van sorafenib op de PFS was consistent onafhankelijk van geografisch gebied, leeftijd boven of onder de 60 jaar, geslacht, histologisch subtype en aan- of afwezigheid van botmetastasen.

In een analyse van de totale overleving, uitgevoerd 9 maanden na de cut-offdatum voor de finale PFS-

analyse, was er geen statistisch significant verschil in totale overleving tussen de behandelgroepen (HR=0,884; 95% BI: 0,633; 1,236; eenzijdige p-waarde: 0,236). De mediane OS werd niet bereikt voor de sorafenib-groep en was 36,5 maand in de placebogroep. Honderdzevenvijftig patiënten (75%) die waren gerandomiseerd naar placebo en 61 patiënten (30%) die waren gerandomiseerd naar sorafenib ontvingen open-label sorafenib.

De mediane behandelduur in de dubbelblinde periode bedroeg voor patiënten die sorafenib kregen 46 weken (spreidingsbreedte 0,3 - 135) en voor patiënten die placebo kregen 28 weken (spreidingsbreedte 1,7 - 132).

Er werd geen complete respons (CR, *complete response*) volgens de RECIST-criteria waargenomen. Het totale responspercentage (CR + partiële respons (PR)) was, op basis van onafhankelijke radiologische beoordeling, in de sorafenib-groep (24 patiënten, 12,2%) hoger dan in de placebogroep (1 patiënt, 0,5%); eenzijdige p-waarde <0,0001. De mediane duur van de respons bedroeg bij de met sorafenib behandelde patiënten die een PR vertoonden 309 dagen (95% BI: 226; 505).

Een post-hoc subgroepanalyse voor de maximale tumorgrootte toonde een behandeleffect voor de PSF in het voordeel van sorafenib in vergelijking met placebo voor patiënten met een maximale tumorgrootte van 1,5 cm of groter (HR 0,54 [95% BI: 0,41 - 0,71]), terwijl een numeriek lager effect werd gemeld voor patiënten met een maximale tumorgrootte kleiner dan 1,5 cm (HR 0,87 [95% BI: 0,40 - 1,89]).

Een post-hoc subgroepanalyse voor de symptomen van schildkliercarcinoom bij aanvang van de studie toonde een behandeleffect voor PFS in het voordeel van sorafenib in vergelijking met placebo bij zowel symptomatische als asymptomatische patiënten. De HR van progressievrije overleving was 0,39 (95% BI: 0,21 - 0,72) voor patiënten met symptomen bij aanvang van de studie en 0,60 (95% BI: 0,45 - 0,81) voor patiënten die bij aanvang van de studie geen symptomen hadden.

QT-interval verlenging
In een klinisch-farmacologische studie werden QT/QTc-metingen gedaan bij 31 patiënten voor het begin van de behandeling (op baseline) en na de behandeling. Na één 28-daagse behandelingscyclus, op het moment waarop de sorafenib-concentratie maximaal was, was QTcB verlengd met 4 ± 19 msec en QTcF met 9 ± 18 msec vergeleken met placebobehandeling bij baseline. Bij geen van de patiënten werd een QTcB of QTcF > 500 msec gezien tijdens ECG-controle na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoeken, in alle subgroepen van pediatrische patiënten, naar nier- en nierbekkencarcinomen (exclusief nefroblastomen, nefroblastomatose, clear cell sarcomen, mesoblastische nefromen, niermergcarcinomen en rhabdoïde tumoren van de nier), lever- en intrahepatische galbuiscarcinomen (exclusief hepatoblastomen) en gedifferentieerd schildkliercarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

***Absorptie en distributie***
Na toediening van sorafenib tabletten is de gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid 38-49% vergeleken met een orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid is niet bekend. Na orale toediening bereikt sorafenib piekwaarden in het plasma na ongeveer 3 uur. Wanneer toegediend met een vetrijke maaltijd, was de absorptie van sorafenib 30% verminderd in vergelijking met toediening zonder voedsel.
De gemiddelde $C_{max}$ en AUC namen in verhouding minder toe boven doses van 400 mg tweemaal daags. *In vitro* binding van sorafenib aan humane plasma-eiwitten is 99,5%.
Veelvoudige toediening van sorafenib gedurende 7 dagen resulteerde in een 2,5 tot 7-voudige accumulatie in vergelijking met enkelvoudige toediening. Steady-state sorafenib plasmaconcentraties worden bereikt binnen 7 dagen, met een piek tot dal ratio voor gemiddelde concentraties van minder dan 2.

De steady-state-concentraties sorafenib, wanneer tweemaal daags 400 mg werd toegediend, zijn geëvalueerd bij patiënten met DTC, RCC en HCC. De hoogste gemiddelde concentratie werd waargenomen bij patiënten met DTC (ongeveer tweemaal de concentratie die werd waargenomen bij patiënten met RCC en HCC), hoewel de variabiliteit voor alle typen tumoren hoog was. De reden voor de verhoogde concentratie bij patiënten met DTC, is niet bekend.

***Biotransformatie en eliminatie***
De eliminatiehalfwaardetijd van sorafenib is ongeveer 25 - 48 uur. Sorafenib wordt primair oxidatief gemetaboliseerd in de lever via CYP3A4 en geglucuronideerd via UGT1A9. Geconjugeerd sorafenib kan mogelijk in het gastro-intestinale kanaal worden gesplitst door bacteriële glucuronidase-activiteit, wat de reabsorptie van ongeconjugeerde werkzame stof mogelijk maakt. Het is aangetoond dat gelijktijdige toediening van neomycine interfereert met dit proces, wat de biologische beschikbaarheid van sorafenib met 54% verlaagt.

Onder steady-state omstandigheden bestaat ongeveer 70 - 85% van de vrij circulerende stoffen in het plasma uit sorafenib. Acht metabolieten van sorafenib zijn geïdentificeerd, waarvan 5 bepaald in plasma. De belangrijkste vrije metaboliet van sorafenib in plasma, het pyridine N-oxide, toont *in vitro* activiteit vergelijkbaar met die van sorafenib. Deze metaboliet omvat ongeveer 9 - 16% van de vrij circulerende stoffen in steady-state omstandigheden.

Na orale toediening van een 100 mg dosis van een sorafeniboplossing werd 96% van de dosis teruggevonden binnen 14 dagen, waarbij 77% van de dosis werd uitgescheiden in de faeces en 19% van de dosis in de urine als geglucuronideerde metabolieten. Onveranderd sorafenib (51% van de dosis) werd gevonden in de faeces, maar niet in de urine, wat aangeeft dat uitscheiding van onveranderde werkzame stof via de gal kan bijdragen aan de eliminatie van sorafenib.

***Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen***
Analyses van demografische data geven aan dat er geen relatie is tussen farmacokinetiek en leeftijd (tot 65 jaar), geslacht of lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten
Er zijn geen studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van sorafenib bij pediatrische patiënten te onderzoeken.

Ras
Er zijn geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetiek tussen blanke en Aziatische patiënten.

Nierfunctiestoornis
In vier klinische fase I-studies was de steady-state blootstelling aan sorafenib bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie. In een klinisch-farmacologische studie (eenmalige dosis van 400 mg sorafenib) werd geen verband gezien tussen blootstelling aan sorafenib en nierfunctie bij patiënten met normale nierfunctie, lichte, matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nierdialysepatiënten.

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) met Child-Pugh A of B (lichte tot matig ernstige) leverfunctiestoornis waren de blootstellingswaarden vergelijkbaar en in dezelfde orde van grootte als waargenomen bij patiënten zonder leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van sorafenib bij Child-Pugh A en B patiënten zonder HCC was vergelijkbaar met de farmacokinetiek van gezonde vrijwilligers. Er zijn geen gegevens van patiënten met Child-Pugh C (ernstige) leverfunctiestoornis beschikbaar. Sorafenib wordt voornamelijk uitgescheiden via de lever en blootstelling kan verhoogd zijn in deze patiëntenpopulatie.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van sorafenib werd onderzocht in muizen, ratten, honden en konijnen. In onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden veranderingen (degeneraties en regeneraties) in verscheidene organen waargenomen bij blootstelling beneden de verwachte klinische blootstelling (gebaseerd op AUC-vergelijkingen).
Bij herhaalde toediening aan jonge, opgroeiende honden, werden effecten op botten en tanden waargenomen bij blootstelling beneden de klinische blootstelling. Veranderingen bestonden uit onregelmatige verdikking van de femorale groeischijf, hypocellulariteit van het beenmerg naast de veranderde groeischijf en veranderingen van de dentinesamenstelling. Vergelijkbare effecten werden niet in volwassen honden gevonden.

Het standaardprogramma van onderzoek op het gebied van genotoxiciteit werd uitgevoerd en er werden positieve resultaten gevonden, omdat in een *in vitro* bepaling in zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) voor clastogeniciteit in aanwezigheid van metabole activatie een toename in structurele chromosoomafwijkingen werd waargenomen. Sorafenib was niet genotoxisch in de Amestest of de *in vivo* micronucleustest bij muizen. Eén tussenproduct in het productieproces, dat ook aanwezig is in de uiteindelijke werkzame stof (< 0,15%), werd positief bevonden voor mutagenese in een *in vitro* bacteriecelbepaling (Amestest). Bovendien bevatte de sorafenibbatch die getest werd in de

standaardonderzoeken op genotoxiciteit, 0,34% PAPE.
In een 2-jarig carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen waren er gevallen van colonadenocarcinoom geassocieerd met ernstige hyperplasie en ontsteking, en in een 2-jarig carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten waren er gevallen van pancreatisch eilandceladenoom. Systemische blootstellingen bereikt in beide carcinogeniciteitsonderzoeken waren lager dan klinische blootstellingen bij mensen bij de aanbevolen dosis. De waargenomen gevallen waren gering in aantal en de klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen specifiek dieronderzoek met sorafenib uitgevoerd om het effect op de vruchtbaarheid te evalueren. Een nadelig effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan echter worden verwacht, omdat studies waarbij herhaalde doses aan dieren werden gegeven, veranderingen in de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen hebben laten zien bij blootstelling beneden de verwachte klinische blootstelling (gebaseerd op AUC). Typische veranderingen bestonden uit tekenen van degeneratie en retardatie in testes, epididymis, prostaat en zaadblaasjes van de rat. Vrouwtjesratten vertoonden centrale necrose van corpora lutea en gestopte rijping van ovariumfollikels. Honden vertoonden tubulaire degeneratie in de testes en oligospermie.

Sorafenib blijkt embryotoxisch en teratogeen te zijn wanneer het wordt toegediend aan ratten en konijnen bij blootstelling beneden de klinische blootstelling. Waargenomen effecten omvatten afname in lichaamsgewicht van moeder en foetus, een toegenomen aantal foetale resorpties en een toegenomen aantal externe en viscerale misvormingen.

Uit onderzoek met betrekking tot milieu- en effectbeoordeling is gebleken dat sorafenibtosylaat het potentieel heeft om persistent, bioaccumulatief en toxisch te zijn voor het milieu. Informatie met betrekking tot de milieu- en effectbeoordeling is beschikbaar in het EPAR van dit geneesmiddel (zie rubriek 6.6).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Croscarmellosenatrium
Hypromellose
Magnesiumstearaat (plantaardig)

Tabletomhulling
Hypromellose
Macrogol
Titaandioxide (E 171)

Rood ijzeroxide (E 172)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

PVC/Aclar/PVC-Aluminium blisterverpakkingen en OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blisterverpakkingen.

Sorafenib Teva is verpakt in blisterverpakkingen van 28, 30, 56 en 112 filmomhulde tabletten en in geperforeerde Eenheids Aflever Verpakkingen (EAV) van 112 x 1 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel vormt een potentieel risico voor het milieu. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

# 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

# 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 122229

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 maart 2019
Datum van laatste verlenging: 19 december 2023

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.3: 27 november 2025

0725.8v.RH